Ueber den

Einfluss der Desoxydierung auf die Wirkung der Chinabasen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesamten Medicin

verfasst und einer

hohen medicinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

August Fuchs,

appr. Arzt aus Regensburg.

München 1899.

Druck von M. Ernst, Senefelderstrasse 4.

Ueber den

Einfluss der Desoxydierung auf die Wirkung der Chinabasen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

gesamten Medicin

verfasst und einer

hohen medicinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

August Fuchs,

appr. Arzt aus Regensburg.

ACAD. MED. BAT. KIEL

München 1899.

Druck von M. Ernst, Senefelderstrasse 4.

In den Rinden der verschiedensten Species von Cinchona (Rubiaceae) und ihrer nahestehenden Pflanzen findet sich eine Anzahl von mindestens 30 Alkaloiden, welche die Chemie als Chinaalkaloide zusammenfasst und in 6 Gruppen einzuteilen pflegt. Die Toxikologie braucht sie nur in 2 Gruppen einzuteilen, nämlich in eine Gruppe, bei welcher Reizungserscheinungen von Seiten der Gehirnkrampfzentren im ausgesprochensten Mass vorhanden sind, und in eine zweite Gruppe, bei welcher wir mehr lähmende Erscheinungen wahrnehmen:

In die 1. Gruppe gehört namentlich das Cinchonin: C_{19} H_{22} N_2 O; ferner Oxycinchonin, Cinchonibin, Cinchonicin, Cinchonidin, Homocinchonidin, Cinchonifin, Cinchonigin und Cinchonitin, sowie nach Koberts Untersuchungen das Cinchonamin. Wirkungen: Diese Körper veranlassen die heftigsten tonischen und klonischen Krämpfe bei allen Säugetieren, Vögeln, Amphibien und Krabben. Die übrigen Wirkungen sind ungenügend untersucht. Die ohne Kunsthilfe stundenlang anhaltenden Krämpfe lassen sich durch Chloralhydrat und Chloroform schnell beseitigen. Das Cinchonamin bildet mit Salpetersäure ein unlösliches Salz, das im lebenden Organismus von Tieren, die im Blut zufällig Nitrate enthalten, ebenfalls entsteht und mechanische Störungen hervorrufen kann.

Das Hauptalkaloid der 2. Gruppe ist das Chinin. In relativ grossen Dosen tötet dasselbe alles lebende

Protoplosma ab, lähmt daher weisse Blutkörperchen und Flimmerzellen, bringt rote Blutkörperchen zum Absterben, reizt bei subkutaner Einspritzung die Injektionsstelle, lähmt die Gefässe isolirter Organe und veranlasst schon in ziemlich kleinen Dosen eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Gehirns (Chininrausch). Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemzentrums und des Herzens. Tötlich verlaufende Vergiftungen durch Chinin sowie das ihm ähnlich wirkende Chinoidin sind in Italien, Frankreich und Deutschland unzweifelhaft beobachtet worden. Die Dosis letalis wird auf 8 gr berechnet; in einem andern beobachteten Falle wurden 15 gr glücklich überstanden.

Die Symptome bestehen in Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfällen, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Anosmie, Taubheit, Amaurose, dauernder Erblindung, Sprachstörungen, Paresen der Glieder, Schüttelfrösten, kalten Schweissen, mehrtägigem schweren Kollaps, Somnolenz. Auch Psychosen, Anschwellung des Gesichtes und der Zunge, Hautausschläge, Hämoglobinurie, Hämatinurie, Ikterus, Blutbrechen, blutige Diarhören, Abort, wochenlang anhaltende Albuminurie, Fieber, Cyanose sind beobachtet worden. Die für die Alkaloide der I. Gruppe so typischen Convulsionen treten beim „Chininrausch“ sehr zurück, ja fehlen oft ganz, indem gleich das Lähmungsstadium eintritt. Die weiteren therapeutisch verwendeten Chinaalkaloide, wie Conchinin sive Chinidin, Chininum amorphum etc. wirken wie Chinin. Soweit Kobert in seinem „Lehrbuch der Intoxikationen.“

Das Chinin wirkt bei Malariakranken spezifisch, indem es viele Formen der Malariaparasiten tötet

(nekrotisirt). Am empfindlichsten sind die Sporen, dann folgen die reifen Formen vor der Sporulation, endlich die jüngeren amöboiden Formen. Gar nicht angegriffen werden die nur bei einigen Parasitenarten vorkommenden Halbmondkörper (Syzygien). Der Fieberparoxysmus fällt zeitlich mit der Sporenbildung zusammen.

Da man das Bestreben hat, die wirksame Atomgruppe im Chininmolekül kennen zu lernen, ist es von Interesse festzustellen, welchen Einfluss die Abspaltung oder das Hinzutreten eines Atoms auf das Chinaalkaloid ausübt. Und so wurde mir der Auftrag, den Einfluss der Desoxydierung auf Chinabasen in pharmakologischer Beziehung zu untersuchen. Die betreffenden Substanzen wurden mir von ihrem Darsteller, Herrn Prof. Dr. Königs, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Es waren nun Tierexperimente anzustellen mit den Desoxy-Präparaten mehrerer Chinaalkaloide; und zwar eigneten sich hiefür besonders als die wichtigsten und bekanntesten:

1. Chinin, C_{20} H_{24} N_2 O_2.
2. das isomere Conchinin;

ferner die einander isomeren Krampfgifte:

3. Cinchonin und
4. Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$.

Ausser den desoxydierten Substanzen unterlagen auch die Stammalkaloide einer vergleichenden Untersuchung; diese sollte ausgeführt werden an Protozoen, Amphibien und Säugetieren.

Zur Anstellung von Versuchen mit einzelligen Organismen erschien wegen der günstigen Züchtungs-

verhältnisse und des grossen, durchsichtigen Zellleibes das zu den Wimperinfusorien gehörige Paramaecium caudatum sehr passend. Die mikroskopische Beobachtung kann im „hängenden Tropfen" vorgenommen werden: Auf ein mit Alkohol und Aether gereinigtes Deckgläschen wird aus eigens zu diesem Zweck angefertigter Tropfpipette ein Tropfen der flüssigen Reinkultur (Muschelfleischjauche) gegeben, aus einer zweiten gründlich gereinigten Tropfpipette (welche gleichgrosse Tropfen bildet) ein Tropfen der Lösung hinzugefügt, beide schnell mit dem Platindraht gemischt, und das Deckglas nach Anfetten der Ränder mit Vaselin umgedreht und auf die gläserne „Kammer" gelegt.

Die Herstellung der Tropfpipetten geschah, indem Glasröhrchen von sehr geringem Kaliber, im Gasgebläse erhitzt, langsam ausgezogen und nach dem Erkalten in der Mitte angefeilt und entzweigebrochen wurden; die spitz zulaufende, nur mehr eine minimale Seele besitzende Bruchstelle wurde vorsichtig glattgefeilt und die Gleichheit der Tropfengrösse mehrerer Pipetten auf der chemischen Wage festgestellt.

Wenn die zu untersuchende Substanz in einer Conzentration von 1:20.000 angewendet wird, so ist natürlich die Konzentration der Lösung im „hängenden Tropfen" 1:40.000, da dann ein gleichgrosser Tropfen der Infusorienjauche hinzugefügt ist.

Die Zeitdauer des Eintritts der Giftwirkung weist manchmal bei mehreren Versuchen mit der nämlichen Substanz Verschiedenheiten auf, da die einzelnen Individuen der Versuchstiere ebenso wie die einzelnen Arten derselben Differenzen bezüglich ihrer Widerstandsfähigkeit zeigen. Dann aber können auch Zu-

fälligkeiten nicht ganz ausgeschaltet werden bei den Versuchen; beispielsweise mag beim Mischen beider Tropfen ein Paramaecium sofort vom reinen Giftstrom erfasst werden, andre erst später von der verdünnten Lösung. Daher wird zumeist das Mittel aus mehreren Controlversuchen als richtig angenommen.

Paramaecienversuche:

1. Desoxyconchininum muriaticum neutralisatum 1:1000.

Nachdem beide Tropfen mit dem Platindraht schnell gemischt sind, beobachtet man unter dem Mikroskop:

Die zuerst mit ziemlicher Schnelligkeit hin- und herfahrenden Infusorien stellen fast sofort die Bewegungen ein und beginnen flaschenförmig aufzuquellen; etwa $^1/_2$ Minute lang drehen sie sich noch langsam um ihre Längsachse; dann erlischt auch diese Bewegung, und sie zerfallen binnen Kurzem körnig.

Ein Versuch mit Conchininum bisulfuricum neutralisatum 1:1000 ergibt ungefähr das gleiche Resultat. Beide Substanzen wirken also in dieser Konzentration so rasch auf das Protoplasma ein, dass man kaum feststellen kann, welches das stärkere Gift sei. Um nun den Unterschied, wenn ein solcher vorhanden ist, deutlicher zu machen, wiederholen wir den Versuch mit einer schwächeren Lösung: 1:10000.

Conchinin 1:10000.

Mit der Tropfenmischung werden die Paramaecien in ihren Bewegungen aufgeregt, 2 Minuten später langsamer; die Zellleiber quellen flaschenförmig auf. Nach 5 Minuten haben einzelne schon die Vorwärts-

bewegung eingestellt, nach 12 Minuten scheinen alle bewegungslos, jedoch zeigt die stärkere Vergrösserung noch ca. 3 Minuten lang eine allmählich ermüdende Flimmerbewegung.

Kontrolversuch: Fast sofortige Verlangsamung der Bewegung, nach 2 Minuten flaschenförmige Anftreibung, nach $7^1/_2$ Minuten sind die meisten, nach 9 Minuten alle gelähmt. Noch kurze Zeit langsame Flimmerbewegung, das Protoplasma trübt sich körnig. Nach drei Stunden wird nachgesehen: die Zellen sind zerfallen.

Desoxyconchinin 1 : 10000.

Sofortige Verlangsamung der Bewegungen, nach 1 Minute quellen die Zellen flaschenförmig auf; das Protoplosma trübt sich. Nach 4 Minuten hat jede Bewegung aufgehört, der körnige Zerfall beginnt und geht rasch vor sich.

Kontrolversuch: Die gradlinige Fortbewegung hört nach $^1/_2$ Minute auf; nur mehr Drehungen um die Längsachse; nach $3^1/_2$ Minuten hören auch diese auf. Rascher Zerfall.

Versuche mit noch schwächeren Konzentrationen.

Desoxyconchinin 1 : 20000

Die Bewegung wird sofort langsamer, nach 3 Minuten Stillstand und flaschenförmige Aufquellung. Wimperbewegung dauert noch fort; nach 5 Minuten auch diese gelähmt.

Kontrolversuch: Nach $2^1/_2$ Minuten hat die Längsfortbewegung fast gänzlich aufgehört, die flaschenförmige Auftreibung beginnt. Lähmung der Cilien nach 4 Minuten.

Kontrolversuch: Sogleich deutliche Verlangsamung,

nach 2 Minuten nur mehr wälzende Bewegung; höchstens ein oder das andere Tier zeigt noch ganz langsame Vorwärtsbewegung. Nach 7 Minuten sind auch die Wimpern gelähmt, die Flaschenform ausgeprägt, der Zelleninhalt trübt sich.

48 Stunden später werden die Präparate nachgesehen: Die Zellen sind körnig getrübt, die grosse Mehrzahl jedoch ist zerfallen.

Conchinin 1:20000.

Gleich nach der Mischung beider Tropfen werden die Bewegungen unruhig, die geradlinige hört nach 2 Minuten ungefähr auf; die Bewegungen werden zuckend, stossend, wälzend. Die Tierchen legen nur ganz geringe Strecken zurück. 12 Minuten nach der Beimischung scheinen sich die Paramaecien wieder zu erholen, sie bewegen sich, zwar nicht eben schnell, wieder vorwärts. Aber bald wird die Lähmung wieder deutlicher, die Flaschenform ausgeprägter, und nicht ganz 1/2 Stunde nach der Mischung ist auch die Flimmerbewegung zu Ende.

Kontrolversuch: Bewegung zuerst unruhig, dann langsamer. Nach 8 Minuten werden die Tiere auf einmal wieder unruhig, fahren ziemlich lebhaft hin und her. Nach 10 Minuten aber rotieren sie, schon etwas aufgequollen, um die Längsachse, teilweise noch mit langsamer Vorwärtsbewegung. 15 Minuten nach der Mischung nur Flimmerbewegung; wenige Minuten später auch diese gelähmt.

24 Stunden später werden die Präparate nachgesehen: körnige Trübung der Zellen.

Es hat sich also beim Conchinin deutlich gezeigt, dass die Desoxydierung die Giftwirkung auf Protoplasma sehr erhöht. Denn bei Conchinin 1:10000 tritt voll-

ständige Lähmung erst nach 9—12 Minuten ein, bei Desoxyconchinin 1:10000 schon nach $3^1/_2$—4 Minuten. Bei einer Konzentration: 1:20000 (eigentlich 1:40000) verhalten sich die Zeiten wie 20–30: 4—7. Auch die flaschenförmige Auftreibung, die körnige Trübung und der gänzliche Zerfall der Zellleiber tritt sichtlich bedeutend schneller bei der desoxydierten Substanz ein. Um nun zu sehen, welches Verhältniss sich bei den andern Körpern ergibt, stellen wir auch mit diesen gleich die Paramaecienversuche an.

2. Chinin 1:10000, Zeit der Beimischung 4.20.

Bewegung wird alsbald verlangsamt, die geradlinige Fortbewegung geht in Rollbewegung über nach 2 Minuten.

4.24 haben alle Paramäcien Flaschenform, die Lähmung ist vollständig. Der Zellinhalt trübt sich mehr; Tags darauf sind alle körnig zerfallen.

Chinin 1:15000, Zeit 3.40.

Bewegung wird bald langsam, die Zellen quellen auf. 3.50 nur mehr Flimmerbewegung wenige Minuten lang.

Chinin 1:20000, Zeit 3.12.

3.17 Verlangsamung der Bewegungen.

3.22 fangen einzelne P. an, flaschenförmig aufzuquellen. 3.27 Lokomotion gering. 3.45. Die meisten Tiere sind aufgetrieben, aber die Bewegung dauert noch fort.

3.55, 4.15, 5.0 unverändert.

6.0. Die Paramaecien sind immer noch in Bewegung.

22 Stunden später wird nachgesehen: alle Zellen sind zerfallen.

Da der Unterschied in der Wirkung bei geringer

Konzentration auffälliger sein wird, reihen wir hier einen Versuch an mit:

Desoxychinin 1:20000, Zeit 4.30.

Nachdem die Bewegung sofort langsamer wird, ist die Lähmung 4.35 augenscheinlich. Einzelne Tiere sind schon flaschenförmig aufgetrieben, bei vielen ist die Bewegung schon erloschen. 5.10 nur mehr Flimmerbewegung. 6.15. Einige P. haben die Flimmern schon gelähmt, und beginnen, körnig zu zerfallen.

Desoxychinin wirkt wesentlich giftiger auf Protoplasma als Chinin.

Cinchonidin 1:1000.

Nach zwei Minuten vollständige Lähmung, Beginn des körnigen Zerfalls. Ein Kontrolversuch ergibt erst 3 Minuten Lähmung der Flimmerbewegung, Beginn des körnigen Zerfalls erst fünf Minuten nach der Beimischung.

Cinchonidin 1:10000, Zeit 4.10.

4.15 Bewegungen merklich langsamer.

4.30 beginnt die flaschenförmige Auftreibung der Zellen.

4.50 ausgeprägte Flaschenformen, fast nur mehr Flimmerbewegung.

24 Stunden später sind die Paramaecien sämtlich zerfallen.

Obwohl das letzte Experiment schon gezeigt hat, dass die Konzentration 1:10000 eine hinreichend schwache ist, wird doch ein Versuch angeschlossen mit

Cinchonidin 1:20000, Zeit 4.35.

4.50 noch keine Einwirkung zu erkennen.

4.55 Lokomotion leicht verlangsamt kaum merkliche Quellung.

6.15 die Tiere sind sehr träg; geringe Lokomotion, Flimmerbewegung sehr lebhaft.

Daraus geht hervor, dass die Konzentration 1:10000 zu Vergleichszwecken genügt.

Desoxycinchonidin 1:10000 Zeit 11.30.

Sofort quellen die Tiere flaschenförmig auf, der Zellinhalt trübt sich, die Bewegungen werden träg.

11.40 Lokomotion teilweise gelähmt.

11.50 nur noch Flimmerbewegung.

12.07 Flimmerbewegung bei vielen noch vorhanden.

Desoxycinchonidin 1:20000, Zeit 11.25.

11.55 Lokomotion hat aufgehört, Flimmerbewegung nur mehr bei der Hälfte.

12.06 Flimmerbewegung aufgehört, starke, körnige Trübung.

Die desoxidierte Substanz wirkt bedeutend rascher.

Desoxycinchonin 1:1000.

Nach 2 Minuten vollständige Lähmung und Auftreibung, ein Kontrolversuch ergiebt eine Wikungszeit von 2 bis 4 Minuten.

Aehnliche Resultate liefern noch weitere Kontrolversuche.

Cinchonin 1:1000, Zeit 4.15.

4.20 Bewegungen werden allmählich langsamer, Protoplasma trübt sich.

4 35 Aufhören der Lokomotion.

4.41 auch die Flimmerbewegnng zu Ende.

Desoxycinchonin 1:20000, Zeit 9.45.

9.55 starke Lähmung bemerkbar, 10.15 nur mehr langsame Flimmerbewegung, welche nach 2 Minuten gänzlich aufhört. Etwa 24 Stunden später wird das Präparat nachgesehen, die Zellen sind verfallen.

Cinchonin 1:20000, Zeit 4.0.

4.20 beginnt das Aufquellen.

4.40 noch geringe Bewegung.

6.30 nur wenige Zellen zeigen Flimmerbewegung.

6.40 Beginn des körnigen Zerfalls.

Nunmehr vergleichen wir bei den einzelnen Versuchen den Zeitpunkt, wo die Flimmerbewegung gelähmt wurde, und es fällt uns auf, dass durchgängig die desoxydierte Substanz eine verstärkte Giftwirkung auf das Protoplasma der Paramaecien ausübt. Um zu sehen, ob sich das Verhältnis bei Wirbeltieren ähnlich gestaltet, werden Experimente an Fröschen, Mäusen und Meerschweinchen angestellt. Bei diesen Versuchen handelt es sich darum, diejenige Menge des zu untersuchenden Arzneikörpers zu bestimmen, welche der Dosis letalis ungefähr gleichkommt. Vorläufig gehen wir von der Dosis 1,0:1000,0 aus, d. h. wir bringen auf 1000,0 gr Körpergewicht des zu vergiftenden Versuchstieres je 1,0 gr der Substanz zur Einwirkung. Die Applikationsmethode ist die subcutane Injektion.

Tierversuche:

(weisse Maus, Frosch, Meerschweinchen.)

1. Conchinin 0,5:1000,0, Maus.

Die Symptome, unter denen die Vergiftung verläuft, sind die einer Gehirnlähmung. Nach 45 Minuten hat sich das Tier wieder ziemlich erholt und bleibt am Leben. Nun wird einer andern Maus die doppelte Menge der Lösung injiziert:

Conchinin 1,0:1000,0, Maus.

Zeit zwischen Injektion und Exitus ist 3^{13}—4^{55}, also 1 Stunde 42 Minuten.

Atemstillstand nach 1 h 42'

Herzstillstand nach 1 h 45'

Symptome: Gehirn-Erscheinungen, klonische Krämpfe, Lähmung.

Die Sektion ergibt nichts Anormales.

Desoxyconchinin 0,5 : 1000,0, Maus. Zeit 3.47 – 3.52.

Atemstillstand nach 5'

Herzstillstand nach 7'

Sympt. Heftiger Klonus, dann Tetanus.

Anm. Nach Aufhören der Atmung wird die Herznadel eingestochen; erst nachdem die Nadel keinen Ausschlag mehr gibt, erfolgt rasch die Fensterung des Herzens. Die Vertrocknung des Herzmuskels wird durch zeitweises Begiessen mit physiologischer Kochsalzlösung hintangehalten.

Die Dosis 0,5 : 1000,0 ist bei Desoxycochinin offenbar ein Vielfaches der Dosis letalis wegen des rapiden Ablaufes der Intoxikationserscheinungen. Daher wird einem andern Versuchstier die fünffach geringere Menge injiziert.

Desoxyconchinin 0,1 : 1000.0, Maus.

Zeit 4.53—8.03.

Atemstillstand 3 h 10'

Herzstillstand 3 h 13'

Sympt. Tremor erhöhte Reflexerregbarkeit, vorwiegend klonische Krämpfe, Dyspnöe.

Sektion ergab nichts Auffallendes.

Während dieses Tier ein Gewicht von 19,8 gr besass, (behufs Vereinfachung der Berechnung der Giftmenge auf 20 gr aufgerundet), wurde ein Kontrollversuch mit einer Maus von 22,5 gr vorgenommen, welche die gleiche Giftmenge bekam, wie diejenige von

19,8 gr Gewicht. Der Symptomenkoplex war im Wesentlichen der gleiche, nur erholte sich dieses Tier während der folgenden Nacht vollständig wieder. Gleichwohl war der Zustand in den ersten Stunden der Injektion ein höchst bedenklicher, und hat das Tier sein Leben nur dem Plus an Körpergewicht zu verdanken. Der letalen Dosis (für Maus) dürfte 0,1 : 1000,0 ziemlich nahekommen.

Frosch, mit Conchinin 1,0 : 1000,0 vergiftet: Herzstillstand nach Verlauf von 3 h 10'.

Frosch, Desxyconchinin 0,2 : 1000,0.

Herzstillstand nach 2 h 7'.

Digitalisähnliche Herzwirkung konnte nicht beobachtet werden.

Die Versuche an Mäusen und Fröschen haben das allgemeine Resultat der früheren Paramaecienversuche bestätigt, die grössere Giftigkeit des Desoxyconchininins gegenüber dem Conchinin. Wir schliessen Experimente an einem grösseren Tier, Meerschweinchen, an.

Conchinin 1,0 : 1000,0, Meerschweinchen.

Zeit der Injekton 2.40

2.42 Tremor.

3.20 starke Krämpfe, leichte Parese der hinteren Extremitäten; das Tier frisst jedoch zeitweise gierig.

3.45 Zitterkrämpfe.

4.5 sehr starke Streckkrämpfe.

4.15 klonische Krämpfe der verschiedenen Muskelgruppen, reflektorischer Natur, nicht koordiniert.

4.20 seit etwa 15 Minuten kehren eigentümliche Anfälle wieder, beginnend mit starkem Trismus, der Kopf wird steif nach oben gehalten, klonische Krämpfe gehen in regelloser Weise durch die verschiedenen

Muskelgruppen; darauf folgt unter allmählichem Nachlassen der Krämpfe ein Erschöpfungsstadium, das Tier legt sich für kurze Zeit auf die Seite oder auf den Rücken.

4.25 Allmähliches Auftreten tetanischer Krämpfe; Seitenlage, vergebliche Versuche, sich aufzurichten.

4.30 Ausgesprochene klonisch-tetanische Krämpfe Atmung schwer dyspnöisch.

4.40 Fast ununterbrochene Krämpfe, starker Trismus.

4 50 Respiration setzt 4 Minuten lang ganz aus; starke Peristaltik der Därme infolge beginnender Erstickung.

4.55 pro Minute etwa 3–6 tiefe, dyspnöische Atemzüge. 84 Herzschläge.

5.15 Vermehrung der Zahl der Herzschläge bis 102 in der Minute; zunehmende Herzschwäche.

5.20 102 Herzschläge.

5.25 9 Respiration. 100 Herz.

5.30 Atemstillstand. 42 Herzschläge.

5.32 Herzstillstand; d. h. keine wirkliche ausgiebige Kontraktion mehr; jedoch schlägt der Herzmuskel noch bis 45 Minuten nach der jetzt vorgenommenen Eröffnung der Brusthöhle ganz schwach und unregelmässig, sehr langsam.

Der Symptomenkomplex bei dieser Vergiftung: Lähmungserscheinungen zuerst an den untern Extremitäten auftretend, Gehirnlähmung, Streckkrämpfe, abwechselnd klonisch-tetanische Krämpfe, Aussetzen der Respiration — weist auf aufsteigende Parese hin.

Bei der Sektion ergab sich an den Organen kein auffälliger Befund, jedoch wurde beobachtet, dass die

Erregbarkeit der Nerven durch mechanische Mittel, z. B. Berührung mit einem Strohhalm ungemein ausgeprägt war und ungewöhnlich lange anhielt. Sehr leise und vorsichtige Berührung eines isolirten, peripheren Nervenstammes löst starke Kontraktion, ja, förmlichen Klonus der in Frage kommenden Muskulatur aus. Die elektrische Erregbarkeit der Nerven wird mit dem Schlitteninduktionsapparat geprüft, und 1 Stunde 30 Minuten nach dem Herzstillstand betrug sie beim Nerv. phrenicus noch = 9 J., beim Nerv. brachialis sin. = 5 J.

Das Blut wird im Spektralapparat untersucht; es zeigt die Oxyhaemoglobin-Streifen, ist also wohl kein Blutgift.

Zum Vergleich wird die elektrische Erregbarkeit geprüft 1. bei einem durch Erstickung zu Grunde gegangenen Tier, 2. bei einem mit Pikrotoxin, einem andern Krampfgift, vergifteten Tier.

Bei dem erstickten Meerschweinchen trat der Atemstillstand 3.44 ein, Herzstillstand 3.50.

Hier gelang es nicht, die Muskeln zur Kontraktion zu bringen durch leichte oder stärkere mechanische Einwirkung auf die isolierten Nervenstämme. Die elektrische Erregbarkeit erlosch 30 Minuten nach erfolgtem Herzstillstand.

Auch bei dem durch Pikrotoxin vergifteten Meerschweinchen stand die mechanische Erregbarkeit der Nerven, die ja geringgradig vorhanden war, in gar keinem Verhältnis zur vorher gemachten Beobachtung bei der Conchininvergiftung. Um Täuschung auszuschliessen, lassen wir einen zweiten Versuch mit Conchinin folgen.

Kontrolversuch, Cochinin, Meerschweinchen.

Zeit: 4.10—5.50 bezw. 6.17.

Atemstillstand nach 1 h 40'

Herzstillstand nach 2 h 07'

Es wurde eine grössere Menge der Substanz injiziert, was für die Prüfung der Nerven und Muskelgruppen ohne Bedeutung war.

Symptome: Tetanus, Parese, klonische Krämpfe.

Die mechanische Erregbarkeit ist hier bedeutend stärker und länger dauernd als bei den durch Erstickung und durch Pikrotoxin vergifteten Tieren, jedoch schwächer ausgeprägt, als beim ersten Conchininexperiment. Die Erregbarkeit durch den elektrischen Induktionsstrom beträgt 40 Minuten nach dem völligen Herzstillstand beim

Nerv. ischiad. dext. = 9 J.

Nerv. brachial. dext. = 18 J.

Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0, Meerschweinchen.

Zeit der Injektion: 3.0.

3.7 Vermehrte Herzaktion, starke Dyspnöe.

3.8 Trismus, Speichelfluss, heftige Krämpfe, namentlich der Rücken- und hinteren Halsmuskulatur, so dass das Tier mehrmals nach hinten fällt. Tetanus der vordern Extremitäten; klonische Krämpfe, von tetanischen Anfällen unterbrochen, werfen das Tier oftmals nach rückwärts.

3.10 Seitenlage.

3.13 Krämpfe nehmen an Intensität ab; Dyspnoe. Speichel- und Trähnensekretion vermehrt.

3.40 fast ununterbrochene klonisch-tetanische Zustände. Trismus.

5.30 Klonus der Extremitäten mit Ruhepausen. Trismus hat nachgelassen.

5.50 Die hintern Extremitäten beginnen gelähmt zu werden.

6.20 Krampfpausen werden länger; Dyspnöe.

7.0 Atemstillstand.

7.6 Herzstillstand.

Sektion ergibt nichts Auffallendes. Ebensowenig Besonderes in der mechanischen und elektrischen Nerven- und Muskelerregbarkeit. Symptome: Anfangs kontinuierliche klonisch-tetanische Zustände, dann paretische Erscheinungen, schwächere Krämpfe.

2. Cinchonin 1,0: 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 2 h 45'

Herzstillstand nach 2 h 48'

Symptome: Zitterkrämpfe, Hirnlähmung, Paretische Zustände bei gleichzeitig erhöhter sensibler Erregbarkeit.

Kontrolvers. Cinchonin 1,0: 1000,0, Maus.

Atmungsstillstand nach 3 h 10'

Herzstillstand nach 3 h 12'.

Desoxycinchonin 0,5: 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 8'

Herzstillstand nach 9'.

S. Dyspnöe, Klonus; Parese der hintern Extremitäten, klonisch-tetanische Krämpfe in Seitenlage.

Desoxycinchonin 0,2: 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 9'

Herzstillstand nach $9^1/_2$'.

S. starker Klonus, Parese.

Desoxycinchonin 0,1: 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 12'.

Herzstillstand folgt sehr rasch; vielleicht nebenbei giftige Herzwirkung.

Desoxycinchonin 0,5 : 1000,0. Maus.

Etwa 1 h lang gesteigerte Reflexerregbarkeit, starke klonische Krämpfe, dann aber langsame Erholung. Tier bleibt am Leben.

Zwischen 0,05 – 0,1 : 1000,0 dürfte die Dosis letalis liegen.

Cinchonin 1,0 : 1000,0, Frosch.

Völliger Herzstillstand nach 3 h 10'. Lähmung, erhöhte Reflexerregbarkeit. Vorzüglich Gehirnwirkung.

Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0.

Herzstillstand nach 2 h 15'.

Parese; auf Reize und spontan Tetanus.

Die bisherigen Versuche haben zur Evidenz erwiesen, dass das Cinchonin in desoxydiertem Zustand auch in 10fach geringerer Konzentration noch viel giftiger wirkt.

Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0 Meerschw., Zeit 2.50.

2.54 Leichte klonische Krämpfe der hintern Extremitäten; Tetanus, Trismus; Kopf wird infolge Tetanus der Rückenmuskulatur steif nach hinten oben gestreckt; Atmung dyspnöisch.

2.56 Aeusserst starke klonisch-tetanische Krampfanfälle.

2.57 Tier fällt auf die Seite, starke Krämpfe der Bauchmuskeln. Parese, Tetanus abwechselnd mit klonischen Krämpfen der Extremitäten. Trismus.

3.0 Rückenlage. Tetanus der hintern, Klonus der vordern Extremitäten; Trismus sehr heftig. Die durch die gesamte Muskulatur des Körpers gehenden Krampfanfälle treten nun stossweise auf, etwa 72 mal pro Minute. Cornealreflex vorhanden. Geringe Reaktion auf äussere Reize.

3.8 Manchmal leiser Tremor; Rückenlage, Trismus.

3.18 Nachdem die Krampfstösse an Häufigkeit abgenommen haben, setzen sie jetzt völlig aus. Leichter Trismus. Cornealreflex erloschen.

3.19 Aussetzen der Respiration. Die schnell eingeführte Herznadel ergibt nur ganz wenige, leise Zuckungen.

Sektion ergibt keine Besonderheiten; die Erregbarkeit der isolierten Nervenstämme erlischt 45 Minuten später.

Ein Kontrolversuch mit Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0, Meerschweinchen ergibt ganz ähnliche paretisch-tetanische Zustände, Ileus, erhöhte sensible Erregbarkeit. Das Herz hört sehr bald zu schlagen auf nach dem Atemstillstand und scheint ähnlich wie bei den vorhergegangenen Versuchen in Mitleidenschaft gezogen zu sein. Die Krämpfe sind überwiegend tetanischer Natur.

Bei der Sektion zeigt sich die Erregbarkeit der Muskeln durch direkte mechanische oder elektrische Reizung sehr ausgeprägt, während die Nervenerregbarkeit herabgesetzt zu sein scheint, was wohl mit dem vorausgegangenen stark tetanisch-paretischen Zustand in Verbindung zu bringen ist.

3. Chinin 1,0 : 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 16 Minuten

Herzstillstand „ 22 „

Symptome: Dyspnöe, gesteigerte Reflexerregbarkeit, klonische Krämpfe.

Chinin 0,8 : 1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 21 Minuten

Herz „ „ 38 „

Symptome wie beim vorhergehenden Versuch.
Beide Sektionen ohne Besonderheit.

Chinin 0,5:1000,0, Maus.
Atemstillstand nach 19 Minuten
Herz „ „ 28 „
S. Reflexerrgbarkeit eher herabgesetzt als vermehrt. Klonus, Parese.

Desoxychinin 0,1:1000,0, Maus.
Atemstillstand nach 16 Minuten
Herz „ „ 22 „
S. klonische Krämpfe, Parese.

Ein Kontrolversuch Desoxychinin 0,1:1000,0, Maus.
Das Tier zeigt Dyspnöe, erholt sich aber nach 1 Stunde wieder.

Desoxychinin 0,5:1000,0, Maus.
Atemstillstand nach 7 Minuten
Herz „ „ 11 „
S. klonische Krämpfe.

Desoxychinin 0,2:1000,0, Maus.
Atemstillstand nach 7 Minuten
Herz „ „ 13 „
Ein mit Desoxychinin 0,1:1000,0 vergifteter Frosch zeigt herabgesetzte sensible Erregbarkeit, erholt sich jedoch bald wieder.

Das Desoxychinin zeigt unter allen andern desoxydierten Substanzen im Verhältnis zum Chinin die geringste relative Giftigkeit. Dies liess sich schon früher aus den Paramaecienversuchen vermuten und lässt sich jetzt deutlich aus den Versuchen an höheren Tieren erkennen. Zwar ist es um ein Wesentliches giftiger als Chinin, aber ein so bedeutender Unter-

schied wie bei den andern untersuchten Körpern besteht nicht.

Chinin 0,5 : 1000,0 Meerschweinchen.

Wenige Minuten nach der intraperitonealen Injektion erlischt der Cornealreflex. Zeit d. Injektion 4.25.

4.40 Aussetzen der Atmung, nur noch agonale Respiration, etwa 20 Resp. pro Minute. Die eingeführte Herznadel zeigt pro Minute 36 Ausschläge.

4.45 Gänzliches Aufhören der Atmung.

Bei der Sektion fallen spontane Muskelzuckungen auf; bei leichter Berührung der isolierten Nervenstämme mit indifferenten Körpern stärkere Kontraktionen der versorgten Muskelgruppen. 5.30 werden durch Berührung des Nerv. phrenicus starke Kontraktionen des Zwerchfells ausgelöst. Diese empfindliche Reaktion der Nerven gegen Druck hält nicht ganz eine Stunde nach dem gänzlichen Atemstillstand an. Die elektrische Erregbarkeit (Schlitteninduktionsapparat) erlischt 1 h 25' nach dem Respirationsstillstand.

Desoxychnin 0,1 : 1000,0, Meerschweinchen, Zeit 4.18.

Nach einigen Minuten Trismus.

4.27 starke klonische Krämpfe der Extremitäten. Trismus. Die heftigen Krämpfe werfen das Tier förmlich zur Seite. Seitenlage wird ertragen. Reflexerregbarkeit kaum gesteigert. Atmung sehr dyspnöisch. In Seitenlage starker Klonus.

4.34 Atemstillstand, Cornealreflex erloschen. Die eingeführte Herznadel zeigt leise Ausschläge, welche 6 Minuten später ebenfalls zum Stillstand gelangen, nur die Herzohren schlagen noch kurze Zeit weiter.

Auf Druck gegen einen isolierten Nervenstamm leichte Zuckungen im betreffenden Muskelgebiet; diese

Erscheinung hält $^1/_2$ Stunde lang nach Aussetzen der Herzthätigkeit an.

Der Induktionsstrom ruft, an die Nerven angelegt, etwas über $^1/_2$ Stunde lang Zuckungen in den zugehörigen Muskeln hervor.

4. Cinchonidin 1,0:1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 33 Minuten

Herz „ „ 45 „

S. Reflexerregbarkeit erhöht, klonische Krämpfe.

Desoxycinchonidin 0,1:1000,0, Maus.

Atemstillstand nach 28 Minuten

Herz „ „ 36 „

S. Klonus, Parese.

Cinchonidin 1,0:1000,0, Frosch, Zeit 4.10 – 5.10.

Reflexerregbarkeit erloschen, Herz schlägt nur mehr ganz schwach.

S. Parese, Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

Desoxcinchonidin 0,1:1000,0 Frosch, Zeit 4.15—6.55.

Reflexerregbarkeit noch vorhanden; 24 Herzschläge pro Minute. Kontrolversuch an einem andern Frosch.

Desoxycinchonidin 0,1:1000,0.

Nach 2 Stunden schlägt das Herz durchschnittlich noch 18 mal pro Minute.

Cinchonidin 1,0:1000,0 Meerschweinchen, Zeit 4.0.

Wenige Minuten hernach praktische Erscheinungen, auf sensible Reize leichte klonische Krämpfe.

4.10 hintere Extremitäten fast vollkommen paretisch.

4.12 Heftiger Klonus, Zittern des ganzen Körpers, Dyspnöe. Das Tier fällt zur Seite.

4.16 Agonales Atmen, Cornealreflex vorhanden; in Seitenlage leichter Klonus der Extremitäten. Reflexerregbarkeit gesteigert.

4.20 auf Reize, seltener spontan klonische Krämpfe der Extremitäten.

4.30 Rückenlage wird ertragen.

5.39 Respirationsstillstand.

5.50 Herzstillstand.

Die Muskeln liefern etwa 20' hernach noch Kontraktionen bei mechanischer Reizung der Nervenstämme. Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0, Meerschweinchen, Zeit 4.10.

4.15 Starke klonische Krämpfe der Extremitäten.

4.20 Ungemein heftige Krämpfe der Körpermuskulatur; auf der rechten Körperseite ist der Krampf stärker als links.

4.25 Zeitweiser Klonus, Trismus. Die Parese der hinteren Extremitäten ist nach links vollständig, rechts nicht vollständig.

4.30 Seitenlage, die Extremitäten sind fast völlig gelähmt; linkerseits ist die Parese vollständig.

4.25 liegt das Tier ruhig auf der Seite, nur manchmal erschüttert ein leichter Krampfstoss den Körper. Agonales Atmen; pro Minute 5 Resp.

4.39 Wiederholter Tetanus der Extremitäten.

4.41 das Tier reagiert durch starken Klonus gegen sensiblen Reiz.

4.43 Agonales Atmen, Cornealreflex erloschen.

4.47 Respirationstillstand; die Herznadel wird eingeführt und zeigt 36 Herzschläge in der Minute.

Mechanische Nervenerregbarkeit in mässigem Grad vorhanden; elektrische Ströme geben, nach 40 Minuten an die isolierten Nerven angelegt, keine Muskelzuckung mehr.

Nunmehr dürften die bisher angestellten Tierversuche genügen für die Feststellung einer Veränderung,

welche die Chinabasen durch die Desoxydierung in ihrem pharmakologischen Charakter erlitten haben. Zuletzt möge noch eine kurze Resultatentabelle die wünschenswerte Uebersicht geben.

Resultaten-Tabelle:

1. Conchinin 1:10000 lähmt die Flimmerbewegung der Paramaecien in 9—12 Minuten.
   1:20000 „ 30 „
   Desoxyconchinin 1:10000 „ $3^1/_2$—4 „
   1:20000 „ 4—7 „
2. Chinin 1:10000 „ 4 „
   1:20000 nach dreistündiger Beobachtung noch nicht gelähmt.
   Desoxychinin 1:20000 in 1 Stunde 45 Minuten.
3. Cinchonidin 1:20000 nach zweistündiger Beobobachtung noch nicht gelähmt.
   Desoxycinchonidin 1:20000 in 40 Minuten.
4. Cinchonin 1:20000 nach $2^1/_2$ Stunden
   Desoxycinchonin 1:20000 „ 35 Minuten.

Alle diese Körper sind auch in schwachen Konzentrationen Protoplasmagifte. Der körnige Zerfall tritt natürlich rascher ein bei der Einwirkung der schneller zur Protoplasmalähmung führenden Substanzen. Der Zeitpunkt des Aufhörens der Flimmerbewegung wurde deshalb zum Vergleich herangezogen, weil der Eintritt des körnigen Zerfalls bei den sehr niedrigen Konzentrationen oft nicht abzuwarten war und deshalb der Eintritt der Flimmerlähmung präciser angegeben werden konnte.

Unter sich zeigen die einzelnen Substanzen mancherlei Unterschiede in der Intensität der Gift-

wirkung auf Protoplasma, allen aber ist das gemeinsam, dass die desoxydierte Substanz bedeutend schneller wirkt. Deutlicher noch tritt das zu Tage bei den Versuchen an höher organisierten Tieren.

Mäuse:

1. Conchinin 1,0:1000,0 Tiergewicht.
   Atemstillstand nach 1 Stunde 42 Minuten
   Herz „ „ 1 „ 42 „
   Desoxyconchinin 0,5:1000,0 Tiergewicht.
   Atemstillstand nach 5 Minuten
   Herz „ „ 7 „
   Desoxyconchinin 0,1:1000,0 Tiergewicht.
   Atemstillstd. nach 3 Stunden 10 Minuten
   Herz „ „ 3 „ 11 „
2. Chinin 0,5:1000,0 Tiergewicht.
   Atemstillstand nach 19 Minuten
   Herz „ „ 28 „
   Desoxychinin 0,5:1000,0 Tiergewicht.
   Respirationstillstand nach 7 Minuten
   Herz „ „ 11 „
   Desoxychinin 0,1: 1000,0 Tiergewicht.
   Respirationsstillstand nach 16 Minuten
   Herz „ „ 22 „
3. Cinchonidin 1,0:1000,0 Tiergewicht.
   Respirationsstillstand nach 33 Minuten
   Herz „ „ 45 „
   Desoxycinchonidin 0,1:1000,0 Tiergewicht.
   Respirationsstillstand nach 28 Minuten
   Herz „ „ 36 „
4. Cinchonin 1,0:1000,0 Tiergewicht.
   Respirationsstillstand nach 2 Stunden 45 Minuten
   Herz „ „ 2 „ 48 „

Desoxycinchonin 0,1 : 1000,0 Tiergewicht.
Atemstillstand nach 12 Minuten
Herz „ fast unmittelbar darauf.

Der relative Giftigkeitsunterschied zwischen der Base und der zugehörigen desoxydierten Substanz ist am bedeutendsten beim Cinchonin, dann folgt Conchinin, hierauf Cinchonidin; der geringste Unterschied wurde verhältnismässig beim Chinin gefunden.

Die Frösche als Amphibien erwiesen sich im Allgemeinen als viel widerstandsfähiger, jedoch zeigten auch diese Tierversuche im Grossen und Ganzen keine Abweichung von der durch die Experimente an Infusorien und Mäusen gefundenen Regel.

Wie nicht anders zu erwarten, bestätigten die an Meerschweinchen vorgenommenen Versuche auf's Deutlichste den schon ausgesprochenen Satz:

Die Desoxidierung erhöht die giftige Wirkung der Chinabasen auf einzellige Organismen und auf Wirbeltiere.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hermann v. Tappeiner, sage ich für die liebenswürdige Annahme des Referats sowie für die gütige Ueberweisung dieser Arbeit und für die Ratschläge und Unterstützung bei der Ausarbeitung meinen tiefgefühltesten Dank. Herzlichen Dank auch Herrn Assistenten Dr. Jodlbauer für die freundliche Beihilfe.